FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 71

QUELQUES RÉSULTATS TRÈS FAVORABLES PAR UNE OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE DANS L'ANÉMIE DE BIERMER

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 17 Mars 1944

PAR

Raymond Pierre BLANCHARD

Né le 31 Août 1915, à Saint-Esprit (Martinique)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse — MM. les Professeurs :

MATTEI, *Président*
HECKENROTH
RECORDIER
SAUTET

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19e

1944

QUELQUES RESULTATS TRES FAVORABLES

PAR

UNE OPOTHERAPIE HEPATIQUE DANS L'ANEMIE DE BIERMER

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

QUELQUES RÉSULTATS TRÈS FAVORABLES
PAR
UNE OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE DANS L'ANÉMIE DE BIERMER

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 17 Mars 1944

PAR

Raymond Pierre BLANCHARD
Né le 31 Août 1915, à Saint-Esprit (Martinique)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. les Professeurs :
MATTEI, *Président*
HECKENROTH
RECORDIER
SAUTET
Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19e

1944

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL — *Assesseur :* F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, AUBARET, COTTE

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mme PEROL

Professeurs

	MM.
Anatomie	M. CORNIL
Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale	ROUSLACROIX
Bactériologie	RIMATTEI
Chimie Analytique et Hydrologie	ROCHE
Chimie Médicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	BOURDE
Clinique Chirurgicale	HECKENROTH
Clinique Exotique	ROGER
Clinique des Maladies Nerveuses	AUDIBERT
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	MONGES
Clinique Médicale	GIRAUD
Clinique Médicale Infantile	VAYSSIERE
Clinique Obstétricale	JAYLE
Clinique Ophtalmologique	BREMOND
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	CHAUVIN
Clinique Urologique	N.
Histoire Naturelle	ROMIEU
Histologie	VIOLLE
Hygiène Générale et Coloniale	MOSINGER
Médecine Légale	JOYEUX
Parasitologie	MOIROUD
Pathologie Chirurgicale	F. MERCIER
Pharmacodynamie et Matière Médicale	VIGNOLI
Pharmacie	MORIN
Physiologie	CHEVALLIER
Physique	POINSO
Thérapeutique	POURSINES
Professeur sans Chaire	DUBOULOZ
» » »	SAUTET
» » »	

Chargés de Cours

	M.
Clinique Dermatologique	VIGNE
Hydrologie clinique et thérapeutique	PIERI

Agrégés en exercice

MM. BERTHIER, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, ARNOUX, CHOSSON, DELPHAUT
R. IMBERT, PAILLAS, AUDIER, DOR, RECORDIER, SALMON

Chargés des fonctions d'agrégé

	M.
Chimie médicale	DERRIEN
Physiologie	DONNET
Physique	ROUX

Chargés des Cours complémentaires

	MM.
Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique de la tuberculose	BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Clinique chirurgicale infantile	R. IMBERT
Clinique stomatologique	ACHARD
Clinique gynécologique	FIGARELLA
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie (Pharmacie)	BOYER
Neuro-Chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT
Chimie organique	DUMAZERT

A MA FEMME

MARIE-FRANÇOISE BIGHELLI

dont la noblesse de caractère et les belles qualités morales ont été pour moi un grand réconfort, en ces temps difficiles.

Je dois à la Corse d'avoir cette âme aussi belle, cet amour aussi vrai.

Puissé-je lui donner, ma vie durant, un bonheur toujours égal.

A MA MERE

Sa tendresse, son dévouement ne nous firent jamais défaut. Je lui dédie ce modeste travail et lui exprime ma piété filiale.

A MON PERE

Sa vie toute faite de bonté, de droiture et de conscience professionnelle me sera un exemple. Lui ressembler chaque jour davantage sera mon idéal.

Au Docteur Alexandre VILDRIN

Sans lui ce travail ne serait pas.
Je lui exprime toute ma gratitude

Au Docteur Vincent FARINACCI

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR CH. MATTEI

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Il nous a inspiré ce travail et fourni les matériaux nécessaires à son élaboration.

Il nous a conseillé, réconforté, aidé ; nous lui exprimons notre gratitude et notre respectueuse admiration.

A MON JURY DE THESE

INTRODUCTION

Le sujet de ce travail ne peut prétendre à l'originalité. Autre part, avant nous, il a été amplement traité. Nous n'avons cependant pas hésité à en faire le sujet de notre thèse, dans le seul but d'apporter des preuves nouvelles de l'excellence d'une méthode quasi-spécifique qui a modifié si heureusement le pronostic toujours fatal de l'anémie de Biermer.

Peu de maladies, en effet, ont vu, au cours de ces dix dernières années, leur évolution modifiée autant que les anémies. L'hépatothérapie a complètement transformé ces syndromes considérés auparavant comme à peu près irrémédiablement mortels.

L'étude que nous entreprenons n'est pas un plaidoyer. Nous transcrirons objectivement et impartialement les faits en confrontant nos observations avec ce qui a été déjà dit. Nous étayerons ces faits de quelques considérations sur lesquelles il nous a paru bon d'insister pour obtenir de la méthode des résultats meilleurs. Nous exposerons successivement au cours de ce travail :

1° Après quelques considérations générales, l'historique et l'évolution de la découverte de Wipple ;

2° Une définition de l'anémie de Biermer, suivie d'une succincte étude clinique, hématologique de cette affection ;

3° Les conditions d'application de l'opothérapie hépathique ;

4° Les résultats cliniques hématologiques et médullaires. Nos résultats personnels ;

5° Enfin, nous conclurons en faisant ressortir l'excellence d'une thérapeutique dont Méans a pu dire qu'elle est le traitement spécifique de l'anémie pernicieuse comme le jus d'orange est celui du scorbut, l'huile de foie de morue celui du rachitisme et l'opothérapie thyroïdienne celui du myxœdème.

CONSIDERATIONS GENERALES

L'efficacité de l'opothérapie hépatique dans l'anémie grave domine le traitement de ce syndrome. L'histoire thérapeutique de cette affection s'est vue, en effet, complètement transformée par la découverte de Wipple. L'ère qui précède l'application de la méthode se différencie-t-elle de celle qui lui est postérieure quant au pronostic de l'anémie grave, quant au pourcentage de la mortalité dans cette affection. A.-H. Sellers, étudiant l'efficacité de l'hépatothérapie au moyen de statistiques de décès par anémie pernicieuse, rapporte que le taux de mortalité, très variable d'un pays à l'autre, était remarquablement constant dans chaque pays jusqu'en 1926. Une diminution considérable de la mortalité survient en 1927, coïncidant avec la généralisation de l'hépatothérapie. Les taux atteints en 1927-1928 se sont, en général, maintenus.

D'après Wolff, sur 47 malades traités pendant trois ans, 19 étaient morts : 7 de complications diverses, 3 de maladies intercurrentes survenues en pleine rémission et 9 par suite de l'anémie elle-même ; mais ces derniers cas, pense Aubertin, sont en partie explicables par l'emploi de *doses insuffisantes.*

C'est dire les progrès réalisés dans le traitement des anémies graves par les agents biologiques capables de provoquer ou d'activer la régénération sanguine. Des observations sont venues de toute part apporter une éclatante confirmation aux travaux de l'Ecole américaine. Toutes les autres médications en honneur jusque là sont passées au second plan. Elles ne peuvent et ne doivent être considérées que comme des « moyens adjuvants » bien que leur efficacité dans certains cas soit incertaine et variable ; bien qu'il n'est utile, dit Chevallier, d'associer à l'opothérapie hépatique aucun autre médicament et qu'il est nuisible d'y associer certains traitements.

Qu'il s'agisse en effet de transfusion sanguine, d'insuline, d'arsenic, d'opothérapie médullaire, d'acides aminés hématogènes, de fer de pentnucléotide, d'adrénaline, de splénectomie, de radiothérapie. La supériorité de l'opothérapie hépatique ressort des observations de Minot, de Murphy, de Lemière (de Louvain), de Aïtoff et Lœwy, de Rathery, de Maximin, de Tzanck, d'Aubertin, etc.

HISTORIQUE

Bien que quelques auteurs (Engel, Szerny, Perrin, Castellini et Péréra surtout) aient employé, il y a une trentaine d'années, le foie chez leurs anémiques, ils n'ont pas le mérite d'avoir reconnu l'action de l'hépatothérapie dans ces affections.

Inaugurée par Itamie, Képinov, Hess et Sassel, l'étude des agents régénérateurs du sang fut développée par Wipple et ses collaborateurs sur le plan physiologique, tandis que, de leur côté, Minot et Murphy expérimentaient sur l'homme, avec succès, leur régime antianémique.

Wipple, Hooper et Robscheit anémiaient par saignées successives des chiens sur lesquels ils étudiaient ensuite la valeur de certains aliments sur la régénération du sang. Le résultat de leur investigation fut de classer les aliments utilisés selon leur valeur régénérative. Au premier rang, le foie de bœuf et de veau, le rein, le cœur, le ris de veau ou de mouton.

L'ère de l'expérimentation humaine fut ouverte par Minot et Murphy, de l'Université Harvard à Boston, qui prescrivaient dans l'anémie grave le foie de veau avec un régime spécial riche en vitamines et en fer. D'après leurs recherches, plusieurs aliments courants, animaux et végétaux, pouvaient être employés, parmi lesquels les légumes verts et les fruits crus, riches en fer et en vitamines.

En réalité, le foie suffit, à lui seul, à amener la régénération sanguine, « et cela, nous dit Aubertin, s'est produit, en particulier, à maintes reprises, dans mon service d'hôpital, où les fruits frais et les légumes verts sont presque inexistants et où, bien souvent, le foie et la viande crue étaient les seuls constituants du régime type de Minot. »

En définitive, les travaux de ces auteurs ont démontré l'existence dans les tissus animaux, et particulièrement dans le foie, l'estomac et le sang lui-même, de facteurs actifs sur la régénération sanguine. Il s'agit, en général, de lipides spécifiques non saponifiables et non saturés présentant des caractères physico-chimiques particuliers.

A l'origine, le foie fut employé cru de préférence. Mais ce mode de présentation répugnait aux malades qui avaient parfois à absorber quotidiennement une dose de 150 à 200 grammes d'organe frais. C'est alors que les cliniciens, mettant à profit leurs talents culinaires, substituèrent à cette forme d'administration un peu écœurante le sandwich au beurre d'anchois qui avait l'inconvénient de nécessiter l'absorption d'un nombre respectable de sandwiches, puis le foie aromatisé au citron, rapé dans du bouillon chaud un peu fort pour en cacher le goût, le foie à la sauce tomate, à la confiture, et même le foie dans des cocktails !

La cure par ingestion de foie était, au demeurant, assez difficile à mener à bien. L'intolérance absolue n'était pas rare, les troubles digestifs parfois importants. Aïtoff et Lœwey employèrent la sonde œsophagienne sans atteindre le résultat escompté de pouvoir administrer une dose suffisante pour obtenir la régénération globulaire.

On eut recours au foie cuit ou bouilli. Plus facile à faire accepter, conserve-t-il l'efficacité du foie cru ? Les avis divergent : Fiesinger pense que non. Il conserve la plus grande partie de son activité, nous dit Aubertin. Chevallier combat le préjugé trop répandu suivant lequel le foie ne conserve pas son activité s'il est cuit !

Peu importe la valeur comparative du foie cru ou cuit puisque, à l'heure actuelle, les préférences vont, unanimes, aux extraits de foie dont la découverte a simplifié le problème de l'administration.

D'abord virent le jour les extraits secs.

Délipoïdés ou désalbuminés, ils contenaient, en principe, et surtout, les éléments actifs pour l'hématopoïèse. Le premier de ces extraits fut préparé à l'Université Harvard par Cohn suivant une technique spéciale qui lui permit d'obtenir un produit non protéique, non éthéro-soluble et précipitable par l'alcool représentant 2 % du poids total du foie. Expérimenté par Minot, les résultats obtenus par cet auteur furent au moins comparables à ceux obtenus par l'ingestion de foie « mais à condition d'employer des doses plus fortes que leur équivalent en poids d'organe frais ».

Ces extraits secs avaient le désavantage d'être facilement altérables.

Vinrent ensuite les extraits liquides, délipoïdés et désalbuminés à la fois, ils sont acqueux ou glycérinés. Leur concentration varie

entre 100 et 200 grammes d'organe frais pour 10 cc. De l'avis de tous les auteurs qui les ont employés, ils se montrent bien moins efficaces que le foie de veau en nature ou que les extraits secs.

Aussi cédèrent-ils le pas aux extraits injectables dont l'utilisation constitue un important progrès dans le traitement des anémies graves et ceci grâce à leur concentration plus forte, à leur purification plus poussée. Cette concentration variant entre 125 et 500 grammes en moyenne de foie frais pour 1 cc., on comprend pourquoi ces extraits sont plus actifs, plus énergiques et plus rapidement efficaces.

La voie intra-musculaire est la méthode de choix. Ce procédé permet d'injecter une dose d'extrait correspondant à un poids initial de foie de veau vraiment considérable. Il n'est guère possible de faire ingérer une quantité analogue d'organe frais.

C'est là peut-être une des raisons de l'efficacité de ces injections et de la rapidité avec laquelle le taux des globules rouges remonte.

Peut-être aussi le produit actif contenu dans ces extraits, dont la nature chimique reste encore indéterminée, s'absorbe-t-il plus rapidement que s'il était introduit par la voie digestive où il risque toujours d'être modifié ou inactivé en partie, quand il ne risque pas, plus encore, de n'être pas du tout absorbé par une muqueuse atteinte profondément.

Signalons l'emploi par Achard et Hamburger de la voie intra-veineuse. Cohn et Minot auraient obtenu des résultats brillants par cette voie. Mais le degré de purification des extraits n'est pas, à notre avis, assez poussé pour ne pas craindre des accidents de choc.

H. Pulfer, à la suite d'intolérance totale par la voie parentérale et orale se manifestant par des troubles digestifs importants, utilisa la voie rectale. Le foie écrasé, passé et dilué dans du lait additionné de XV gouttes de teinture d'opium, est donné en lavement à garder. Les résultats furent bons.

Récemment, Josepfson, puis Roversi et Tanturi ont préconisé l'usage de l'hépatothérapie intramédullaire dans l'anémie grave, pernicieuse, cryptogénitique.

La méthode ne serait ni douloureuse, ni dangereuse, affirment-ils, et présenterait l'avantage d'être un précieux adjuvant. Nous n'avons pas utilisé cette voie d'introduction. Notons qu'Arinkin avait remarqué l'action excitante de la ponction sternale sur les fonctions médullaires.

En conclusion, dans l'état actuel de la thérapeutique par le foie, c'est aux extraits injectables et à la voie intramusculaire que va notre préférence.

Nous attirons d'ores et déjà l'attention sur le fait que nombre d'auteurs, et en particulier Lemaire, de Louvain, ont insisté sur l'activité inconstante de certains extraits hépatiques. Ces faits sont à connaître et ne doivent pas faire considérer des anémiques traités comme hépato-résistants, tant il est vrai aussi qu'est variable l'activité des différents produits que nous avons à notre disposition.

DES ANEMIES PERNICIEUSES

Etude clinique

D'innombrables classifications des anémies ont été proposées dans le détail desquelles nous n'avons pas à entrer ici. Pour certaines, les auteurs se sont basés sur les symptômes hématologiques, pour d'autres sur les circonstances étiologiques, pour d'autres enfin sur la gravité et sur le mode d'évolution.

Comme le meilleur moyen d'éprouver une thérapeutique est d'en évaluer l'efficacité dans les formes graves, comme, d'autre part, l'intérêt d'une médication se mesure aux bienfaits qu'elle procure en modifiant la marche d'un processus morbide présumé fatal, c'est aux anémies graves, et surtout à l'anémie de Biermer, quelle qu'en soit l'étiologie, que nous nous adresserons. Il est vrai aussi que c'est avec ces seules formes sévères que le thérapeute aura à se mesurer puisque l'anémie simple présente un caractère de bénignité dont vient à bout n'importe quel bon extrait de viande. On comprendra pourquoi, dans ce travail, nous choisirons la classification des anémies qui s'appuie sur le caractère de gravité et sur leur évolution plutôt que sur d'autres caractères.

« Les anémies graves sont des affections chroniques dans les-
« quelles la déglobulisation est le phénomène prédominant et dans
« lesquelles le chiffre globulaire tombe au-dessous de deux mil-
« lions. Beaucoup d'entre elles sont symptomatiques. Cancers
« plus ou moins latents, lésions ulcéreuses du tube digestif, hel-
« minthiase, hémorragies chroniques, intoxications ou même
« infections chroniques en sont la cause. D'autres semblent essen-
« tielles : elles ont comme particularité clinique, outre l'absence
« de cause décelable, même après des examens cliniques appro-
« fondis et prolongés, la présence d'achylie gastrique sans lésions
« néoplasiques, une glossite spéciale et des troubles nerveux.
« Hématologiquement, l'hypoglobulie est extrême, mais surtout
« la valeur globulaire est augmentée ; il y a de l'anisocytose avec
« prédominance de globules géants (mégalocytose). On trouve
« des globules rouges nucléés avec prédominance de mégaloblas-

« tes. Les globules blancs sont diminués, et il y a tendance à « l'hypopolynucléose.

« C'est l'anémie dite de Biermer.

« Enfin existe l'anémie aplastique dans laquelle, contrairement « aux formes précédentes, il n'y a pas de signes de régénération « sanguine même déviés. »

Cette définition d'Aubertin a l'avantage de classer les anémies graves. De caractères cliniques assez semblables parfois, c'est l'examen du sang périphérique et surtout de la moelle osseuse qui nous permettra de les étiqueter. La valeur de la ponction sternale, à ce point de vue, est de première importance. Elle présente le triple intérêt diagnostic, en permettant d'affirmer la maladie de Biermer ou de confirmer le caractère aplastique d'une anémie ; pronostic, en permettant de juger du degré de la réaction médullaire ; et thérapeutique, en permettant de suivre l'effet de la cure de foie, de doser, sur les réactions qu'elle provoque, les injections d'extrait de foie.

Le début, toujours lent, insidieux, est parfois marqué par de l'essoufflement, de la fatigue, des troubles digestifs ou des signes nerveux, tels qu'éblouissements, vertiges, bourdonnements d'oreilles.

Déjà, à ce stade, la pâleur des téguments peut frapper l'entourage du malade.

Hunter a signalé comme signe très précoce une glossite spéciale avec sensations d'écorchures de la langue.

Puis cette pâleur se précise, se généralise accentuée surtout à la face, aux oreilles, aux tempes et au cou. Le malade ne présente pas d'amaigrissement. L'œdème est fréquent au niveau des membres inférieurs.

Des pigmentations peuvent s'observer. Il s'agit de taches gris ardoisé ou brunes, siégeant à la face interne des joues. Les téguments sont secs, rudes au toucher. Parfois, on note du prurit.

Les troubles les plus caractéristiques touchent les appareils digestif, cardio-vasculaire et nerveux.

Pour le tube digestif, c'est d'abord l'anorexie marquée, surtout pour la viande. Les vomissements peuvent s'observer. L'achylie gastrique est pathognemonique de la maladie de Biermer.

On observe de la diarrhée, intermittente, parfois rebelle, incoercible, ou de la constipation entrecoupée de débâcles diarrhéiques.

Le foie est souvent gros et légèrement douloureux. Le malade se plaint de palpitations, de vertiges, d'éblouissements quand il se lève. La dyspnée apparaît au moindre effort.

Le pouls est petit, rapide, dépressible, souvent instable. La tension artérielle est normale ou légèrement abaissée.

L'auscultation révèle l'existence de souffles cardiaques, variables d'un jour à l'autre. Les jugulaires sont distendues.

La fatigue est grande.

Les malades se plaignent de céphalée intermittente, de troubles visuels, de brouillards devant les yeux. Les hémorragies rétiniennes sont fréquentes. Les troubles sont parfois associés à de la parésie ou à des paralysies de membres. L'exagération des réflexes, la trépidation épileptoïde du pied et de la rotule peuvent compléter cette symptomatologie.

Dans d'autres cas, on note l'abolition des réflexes qui, associée aux douleurs, aux troubles de la sensibilité et de la marche, réalise le pseudo-tabès par anémie. L'insomnie n'est pas rare. Parfois se voit de l'agitation ou du délire s'accompagnant de troubles mentaux.

La rate est légèrement augmentée de volume.

Les urines sont émises en quantités normales. Elles sont foncées. La température est normale, sauf dans les formes fébriles de Lerderer-Brill. Elle peut s'élever ou s'abaisser quelques semaines ou quelques jours avant la mort.

Signalons spécialement les formes hémorragiques fréquentes chez les jeunes sujets, et des formes ictériques.

Du point de vue hématologique. — En dehors de la diminution du nombre des hématies, il existe d'autres stigmates non moins importants.

Le sang, du point de vue examen physique, est rosé, plus fluide que dans les leucémies. Le sérum est isotonique. Il existe un certain degré d'hyperbilinémie.

L'urobbilinurie est augmentée de même que le taux de cholestérinémie (Van de Casseyde) et la vitesse de sédimentation.

La capacité respiratoire du sang, exprimée en volume pour 100 d'oxyhémoglobine, qui est de 20 normalement, est généralement abaissée.

Le volume du plasma, les bicarbonates sériques, le gaz carbonique total du sang, le pH sérique, le gaz carbonique alvéolaire, le débit sanguin subissent de légères modifications (Van Gaulaert).

L'anémie de Biermer, dont le traitement sera l'objet principal de notre travail, était autrefois considérée, suivant une interprétation toute imprégnée de finalisme et d'anthroponorphisme, comme une anémie hémolytique dans laquelle la moelle entrait en réaction par un travail compensateur, pour parer au déficit du nombre des hématies circulantes.

L'hyperfonctionnement médullaire était la conséquence de l'anémie.

Aujourd'hui, il en est autrement. C'est l'hypergénèse qui est considérée comme la conséquence de l'anémie. Cela parce que, du fait de la carence du principe de Castle, « la moelle osseuse n'est plus capable de fabriquer et de mettre en circulation que des éléments pour la plupart anormaux : les mégalocytes. Et c'est parce que ces éléments n'ont ni la résistance, ni la durée de vie des hématies normales, qu'ils se détruisent dans l'organisme et provoquent par conséquent l'anémie. »

Dans la maladie de Biermer, on constate, du fait de l'absence du principe antianémique, que :

a) le territoire érythropoïétique de la moelle s'est étendu à tous les os et n'est plus limité à la partie spongieuse du squelette :

b) dans ce territoire, il y a inversion du rapport érythro-leucocytaire qui passe de 15 à 20 % à 40, 60, 70 % ;

c) l'érythogénèse ne se fait plus du normoblaste ou normocyte, mais aboutit au mégalocyte.

De tels changements surviennent à la suite de la carence dans l'organisme du principe antipernicieux. En le restituant au Biermerien en quantité suffisante, l'équilibre pathologique disparaît et la moelle récupère ses caractères normaux.

Dans les formes ortoplastiques avec réaction normoblastique, le taux des hématies est, par définition, inférieur à 2 millions ; il peut descendre jusqu'à 500.000 et même 300.000 (Aubertin). Il y a polychromatophilie, anisocytose et poïkilocytose. On note la présence d'hématies granuleuses, 1 à 5 %, d'hématies nucléées ou normoblastes en nombre variable (0,5 à 1 %). L'absence de mégaloblaste est caractéristique de cette forme. L'abaissement du taux de l'hémoglobine est considérable (40 à 20 % et même au-dessous).

L'hypoleucocytose est la règle, avec mononucléose prédominante. Signalons les cas d'hyperleucocytose chaque fois que l'infection se surajoute au syndrome anémique. Il est fréquent de

retrouver une légère réaction myéloïde de la série blanche, discrète dans l'ensemble. Les hématoblastes ne sont pas diminuées. C'est la forme d'anémie grave secondaire *aux hémorragies, aux cancers néphrites chroniques.*

Dans la forme métaplastique avec réaction mégaloblastique, forme à la fois aggravée et déviée, avons-nous dit, le nombre des globules rouges est aux environs de 1 million et même plus bas.

Les altérations globulaires sont marquées comme nous l'avons fait remarquer.

Les hématies sont modifiées dans leur couleur (elles sont pâles, décolorées), leur dimension et leur forme.

L'anisocytose est extrême. Les microcytes ou les mégalocytes peuvent prédominer. Le diamètre moyen des hématies est, en général, augmenté. Parmi les déformations, signalons celles en virgule, en navette, en raquette qui sont les plus observées (A ne pas confondre avec les anémies à hématies falciformes qui n'ont été observées que chez les noirs et décrites par Herrick en 1910, étudiées surtout par Sydenstriker).

La poïkilocytose est considérable. La polychromatophilie en général accentuée. Les hématies granuleuses s'observent dans une proportion inférieure à 5 %.

On observe des hématies nucléées qui caractérisent cette forme, de dimensions variables : microblastes ou mégaloblastes. Les mégaloblastes représentent 50 % de la totalité des hématies nucléées tandis que, dans la forme orthoblastique, elles sont exceptionnelles. L'hémoglobine est diminué. La valeur globulaire est supérieure à l'unité. Ce n'est pas là, contrairement à l'appréciation des auteurs anglo-saxons, un signe pathogneumonique. La lencopénie est la règle. Le nombre des hématoblastes est voisin de la normale.

La forme hypoplastique, dans laquelle la réaction hématopoïétique est discrète ou atténuée dans le sang circulant par opposition à l'état de la moelle osseuse, se caractérise par une hypoglobulie comme dans les formes précédentes avec anysocytose ou poïkilocytose. Les hématies nucléées sont rares. Mais la polychromatophilie, la présence d'hématies granuleuses prouvent la réaction myéloïde. Cette forme s'observe surtout dans les périodes d'aggravation des formes précédentes.

Dans les formes d'anémies aplastiques, caractères existant d'emblée, la moelle est inerte. Le sang semble dilué, la coagulation

est retardée. Le caillot est irrétractile, ce qui s'explique par la diminution des hématoblastes.

Elles surviennent chez les sujets jeunes ; elles sont progressives, se traduisent par de la déglobulisation, avec cellules normales, par une chute du chiffre des leucocytes et du taux des polynucléaires. C'est la forme arégénérative dont le pronostic n'est modifié par aucune thérapeutique.

L'étude des propriétés biologiques du plasma et des hématies au cours des anémies a fait l'objet de nombreux travaux dont l'importance théorique n'a pas répondu aux espérances des premiers expérimentateurs. Nous ne les exposerons pas ici, étant donné leur peu de valeur dans la pratique.

INDICATIONS DE L'HEPATOTHERAPIE

L'hépatothérapie n'est pas la panacée de toutes les anémies. Certaines formes répondent plus ou moins à la sollicitation hépatique. Néanmoins, l'emploi de la méthode de Wipple améliorera le syndrome même s'il ne s'agit pas des formes les plus hépato-sensibles.

Au premier chef, seront modifiées les anémies hyperchromes mégaloblastiques dans lesquelles il y a, associée à une diminution du taux de l'hémoglobine, une augmentation de la valeur globulaire.

Ce sont :

1° L'anémie pernicieuse cryptogénétique idropathique ou maladie de Biermer, pour laquelle le foie est spécifique ;

2° Les anémies pernicieuses de causes apparentes (anémies vermineuses, gravidiques, des sténoses intestinales, des gastrectomisés) ;

3° Les anémies perniciosiformes, para-Biermeriennes, hyperchromes ou hypochromes, achyliques (sprue, maladie cœliaque, pellagre).

Dans les anémies pernicieuses de causes apparentes comme les anémies vermineuses, il est évident que l'anémie cède à l'expulsion du parasite. Mais si l'état général contre-indique l'application du traitement anti-vermineux, l'opothérapie hépatique permettra d'obtenir la guérison avant l'administration du vermifuge.

L'anémie pernicieuse gravidique, dont le pronostic était si réservé, guérit par la cure de foie, et la méthode permet d'attendre le terme (P.-N. Deschamp et A. Froyez).

L'anémie des gastrectomisés, en général hypochrome, est ferriprive. Mais elles prennent parfois, quand elles atteignent un degré de déglobulisation poussé, l'allure hyperchrome et obéissent alors remarquablement à l'opothérapie hépatique.

L'anémie de la sténose intestinale guérit par l'association du traitement chirurgical à la cure de foie.

Les indigènes de Ceylan utilisaient le foie depuis longtemps dans le traitement de la sprue. Peu actif par la voie buccale en raison des troubles digestifs, l'emploi de la voie intra-musculaire permet une amélioration rapide du syndrome.

Dans la stéatorrée idiopathique ou maladie cœliaque, de bons résultats sont à escompter si l'anémie est hyperchrome.

Dans les anémies autres que les anémies pernicieuses, les résultats de l'opothérapie sont inconstants, elle pourra échouer là où aucune autre médication n'aura réussi.

Si l'anémie est aplastique, il n'en faut attendre aucune amélioration.

Dans certaines anémies hyperchromes, achyliques, non mégaloblastiques, réagissant peu au fer, le foie ne fera pas merveille. Dans les anémies post-hémorragiques, qui ont servi de bases aux études de Wipple, la méthode n'est qu'un adjuvant, la transfusion sanguine gardant ici la première place.

Le foie joue un rôle nutritif dans les anémies du nourrisson et il peut en bénéficier, car les résultats ne seront pas bien différents de ceux obtenus par le fer.

Lereboullet améliore par le foie l'anémie splénique du nourrisson type Jack-Luzet. De même, comme l'ont montré Noël Fiessinger et Casteran, les anémies spléniques de l'adulte sont une indication formelle de l'opothérapie hépatique.

Dans l'ictère hémolytique, les anémies cancéreuses, le traitement par le foie est un palliatif à ne pas dédaigner.

Dans l'anémie gravissime fébrile aiguë de Lederer-Brill, le Wipple améliore le syndrome anémique en même temps qu'il provoque une baisse de la température (Benhamon, Jude et Gille).

Dans l'anémie des leucémiques, l'hépatothérapie rendra d'utiles services à la radiothérapie (Fiessinger-Olivier).

Dans les anémies toxiques des Brightiques azotémiques, le foie en extrait améliore le syndrome hématologique s'il n'arrête pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

En conclusion, les résultats seront excellents dans les anémies hyperchromes mégaloblastiques, considérables dans les anémies pernicieuses non Biermeriennes hyperchromes, parcellaires dans les anémies secondaires. Le foie sera enfin un précieux adjuvant dans les autres formes.

DES AUTRES MEDICATIONS

P.-E. Weill publie des observations fort démonstratives de l'action comparée des diverses thérapeutiques chez des malades traités sans grands résultats par les transfusions sanguines, par l'adjonction de la méthode de Walinski (Insuline), où l'action du traitement par la méthode de Wipple amena la guérison de l'anémie.

Cependant Aulajeu préconise l'emploi de cette première thérapeutique comme médication d'extrême urgence ; elle est alors substitutive et permet de soutenir le malade avant que l'effet par le Wipple ne se soit fait sentir. Il faut en effet une marge d'une quinzaine de jours pour que son efficacité soit notable.

A côté de ces méthodes, signalons le fer et le cuivre, dont l'emploi peut, dans certains cas, renforcer l'action du foie.

La gastrothérapie : La découverte par Castle, en 1927, des propriétés antianémiques de la muqueuse gastrique a donné naissance à une nouvelle thérapeutique, la gastrothérapie, qui utilise vraisemblablement les mêmes principes actifs que l'hépatothérapie. Bien que les propriétés chimiques des deux principes soient un peu différentes, il est probable que leur constitution soit analogue. On admet que l'estomac fabrique le principe antianémique par action d'un facteur intrinsèque sur un facteur extrinsèque apporté par l'alimentation. Le premier est un facteur endogène, thermolabile, et le second un facteur exogène thermostabile. Le principe actif n'étant préformé ni dans le suc gastrique, ni dans le sang, c'est ce principe qui potentialiserait l'action du foie, où il serait emmagasiné, modifié.

Cependant, la gastrothérapie n'a pas détrôné l'hépatothérapie. Celle-ci, en raison de sa simplicité, de l'activité toujours croissante des extraits préparés et de ses merveilleux résultats, maintenant établis, reste la thérapeutique préférée de beautoup de médecins. D'ailleurs, la gastrothérapie est loin d'avoir acquis, quant à son application et aux produits employés, l'autorité de l'hépatothérapie.

RESULTATS OBTENUS

En 1923, Punnton, Maitland-Jones et Riddoch ont observé 114 cas d'anémies pernicieuses :

31 % étaient morts 3 mois après leur première hospitalisation,

43 % six mois après,

52 % neuf mois après.

Actuellement, si le traitement est convenablement suivi, on peut n'observer que 2 % de disparus après deux ans d'observation. Les échecs sont rares, ainsi que le fait ressortir cette éloquente statistique.

Mieux encore, au Congrès de Wiesbaden, Seyderheim compte 1 % de décès sur 2.000 cas.

Examinons maintenant à la lumière de nos observations personnelles les résultats obtenus avec l'opothérapie hépatique intensive, avec un extrait de foie concentré (1).

OBSERVATION I. — M. X... est chirurgien-dentiste ; il a 68 ans ; se plaint en août 1943 d'asthénie, de dyspnée, d'amaigrissement, d'œdème malléolaire qui l'obligent à cesser tout travail.

Le début de son affection remonte au mois de février 1943. Il avait jusqu'alors une « santé de fer ». Il constate à cette époque qu'il a de la difficulté à monter et descendre un étage. Des douleurs à type de crampe dans les membres inférieurs. Un léger œdème malléolaire qui disparaît avec le repos nocturne, l'appétit est bon.

En mars 1943, les douleurs, l'asthénie, l'œdème persistent. En fin de journée sa fatigue est extrême. Après le repos nocturne, l'œdème disparaît tandis qu'il peut reprendre son activité. Léger sub-ictère. Téguments décolorés.

Avril et mai passent : Le malade ne peut prendre aucun repos ; il ne boit aucun médicament. Il éprouve, le jour, de pressants besoins de dormir.

Juin : Les symptômes s'intensifient. La dyspnée est plus intense. L'œdème remonte aux genoux, il est douloureux à la pression. Les fourmillements dans les doigts des pieds et les crampes sont constants. L'amaigrissement est visible. L'anorexie se fait plus marquée. La constipation opiniâtre. Le teint devient jaune paille. Le sub-ictère est plus net. Apparaissent les troubles du caractère : le malade devient désagréable, irritable ; ne présente pas de délire. Quelques troubles

(1) Le produit que nous avons employé « Le Ficarmone » a été préparé par le Laboratoire de l'endopancrine. C'est un extrait aqueux de foie de veau dont 1 cc correspond à 50 grammes de foie de veau. Il est présenté en ampoules de 1 cc.

de la mémoire : difficulté surtout à se souvenir des noms propres. Les nuits ne sont entrecoupées ni de cauchemars, ni d'insomnie.

Juillet : Accentuation de l'asthénie. Le malade se voit parfois obligé de s'asseoir dans la rue sur les pas de portes ou les marches d'un escalier. L'anorexie est plus nette, non élective ; la constipation opiniâtre, le teint cireux.

Août : Examen : facies amaigri, teint jaune, sub-ictère marqué des conjonctives. Œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux tendons rotuliens. Il s'agit d'un œdème blanc, prenant bien le godet, légèrement douloureux.

Le cœur bien rythmé présente un premier bruit un peu soufflant :

Pouls synchrones : Autres appareils R. A. S.

T. A. égales aux quatre membres $\frac{11,5 - 5}{6}$

Examen du sang : Azotémie, 0,50 ; B. W., négatif ; glycémie, 0,85.
Globules rouges, 1.640.000. Globules blancs, 2.500.
Poly : neutro, 49 ; éosino, 1 ; baso, 0.
Lympho : grands, 1 ; moyens, 12 ; petits, 37.
Pas de normoblastes, ni mégaloblastes.
Taux d'hémoglobine : 48 %.
Valeur globulaire : 0,35.
Temps de coagulation : 7 minutes.
Temps de saignement : 1 minute et demi.

Urines : urée, 16,30 ; acide urique, 0,59 ; phosphates, 1,85 ; chlorure, 6,39 ; albumine, 0 ; sucre, 0 ; urobiline : présence abondante ; acides biliaires — traces.

Des radiographies gastriques sont pratiquées qui ne révèlent rien d'anormal.

L'hypersomnie est alors nette. L'anorexie totale. L'irritabilité grande. Le teint bronzé.

L'opothérapie hépatique est instituée (Pancrinol), deux ampoules par jour.

Septembre : Notre malade ne peut se lever le matin pour faire sa toilette. Il délire nuit et jour par intermittence.

Le 15 on pratique une première transfusion de 100 gr. avec un donneur de même groupe (G. II). Aucun incident, aucune amélioration les jours qui suivent. Notre malade dort tout le temps, divague, ne distingue plus le jour et la nuit, refuse toute nourriture.

Le 22, deuxième transfusion de 100 gr. et le 29, nouvelle numération et formule.

On constate une chute de globules rouges marquées, 1.040.000 ; globules blancs, 5.500.

Poly neutro, 41 ; éosino, 3 ; baso, 0.
Lympho : gros, 3 ; moyens, 19 ; petits, 34.
Quelques monocytes, des hématies nuclées (8 pour 200 leucocytes).
Normoblastes. Pas de magaloblastes.
Poïkylocytose et anisocytose marquées.
Très légère polychromatophilie.
Taux d'hémoglobine 8 : 25 %.
Valeur globulaire : 1,20.

Malgré le manque de résultat une troisième transfusion est pratiquée le 30 septembre. L'état de notre malade, qui prenait toujours son pancrinol matin et

soir, qui acceptait des injections quotidiennes de perhépatique, puis d'extrait Chouay, puis d'Hépagyl, déclinait toujours.

Nous attendions que le labo de l'endopandrine nous fasse parvenir un extrait de foie que M. le Professeur Mattei avait déjà essayé dans son service et qui avait fait merveille.

Octobre : Le 10, notre malade décide avec violence de ne plus manger, de ne plus prendre aucun médicament, ni per os, ni par voie parentérale.

Nous recevons sur ces entrefaites les ampoules de Ficarmone. Après force persuasion, le malade accepte de se laisser soigner et le mardi 12, commence les injections au rythme de trois par jour par voie I. M. Aucune douleur.

Le 15 octobre, examen : Globules rouges, 1.500.000 ; globules blancs, 3.500 ; taux d'hémoglobine : 65 % ; éosino, 2 ; lympho, 48 ; mono, 14.

Anisocytose — Polychromatophilie.

Ces résultats sont encourageants : tous les jours trois ampoules par jour sont administrées.

Fin octobre : notre malade recommence à avoir faim, le délire s'estompe, le 29 octobre, nouvelle numération. .

Globules rouges, 3.300.000 ; globules blancs, 3.500 ; taux d'hémoglobine, 75 %.

Formule : poly, 62 ; baso, 2 ; lympho, 25 ; mono, 1. Valeur globulaire, 1.

A partir de cette date et jusqu'au 15 novembre, 2 ampoules par jour.

Le 15 novembre, nouvelle analyse.

Globules rouges, 3.520.000 ; globules blancs, 7.000. Taux d'hémoglobine : 80 %.

Formule : poly, 8 ; éosino, 5 ; baso, 1 ; lympho, 2. Valeur globulaire, 1.

A partir de ce jour : deux ampoules un jour sur deux, l'autre une seule ampoule.

L'appétit de notre malade devient de plus en plus féroce. Son teint se recolore. Les mains sont plus roses. Les forces reviennent rapidement. Il peut prendre ses repas à la salle à manger. Il dort mieux, calmement. Depuis le 29 novembre, il prend 1 ampoule de Trephonyl tous les jours, actuellement tous les deux jours et n'a plus qu'une injection par jour de ficarmone.

Il a la sensation très nette de revivre ; il peut sortir et depuis trois jours il a repris son activité professionnelle.

Derniers résultats du 7 décembre : Globules rouges, 4.310.000 ; globules blancs, 6.500 ; taux d'hémoglobine, 80 % ; poly, 59 ; éosino, 1 ; lympho, 31 ; baso, 2 ; mono, 7.

La guérison nous semble acquise. A partir de la semaine prochaine, il ne sera fait que trois ampoules par semaine de ficarmone, puis des doses d'entretien de deux ampoules.

OBSERVATION II. — Il s'agit d'une malade de 39 ans, sans profession, dont les premiers symptômes remontent au mois d'août 1942. Cette dame est alerté par des œdèmes malléolaires, s'accompagnant d'asthénie des membres inférieurs surtout, avec dyspnée d'effort et diarrhée profuse. Elle est alors pâle, amaigrie. Elle ressent parfois des bourdonnements d'oreilles et des vertiges. En novembre, l'absence de règles fait penser à une grossesse, mais le mois suivant elles réapparaissent, normales. En janvier 43, un séjour à l'hôpital de 30 jours dans un service de chirurgie, à la suite d'un épisode fébrile s'accompagnant d'un syndrome douloureux abdominal.

Un toucher vaginal aurait révélé un fibrome (?).

Glace sur le ventre, cure de repos : les œdèmes régressent. Deux examens hématologiques sont pratiqués, l'un le 23 janvier 1943, l'autre le 6 février 1943, dont voici les résultats :

23 Janvier 1943 : Globules rouges, 2.000.000 ; globules blancs, 6.400 ; poly neutro, 60 ; monocytes, 5 ; lymphocytes, 34 ; cellules indifférencies, 1.

6 Février 1943 : Globules rouges, 2.000.000 ; globules blancs, 5.000 ; poly neutro, 63 ; monocytes, 2 ; lymphocytes, 34 ; cellules indifférencies, 1.

La malade quitte alors l'hôpital ne souffrant plus, et apparemment sa santé reste bonne pendant les mois qui suivent. Elle engraisse de 2 kilos.

Elle absorbe alors pendant quelques mois de l'hépatrol (trois boîtes) et de l'antasthène (Carrier), trois boîtes.

Néanmoins les œdèmes et la diarrhée réapparaissent quelques temps après.

Mme G... entre alors dans le service de M. le Professeur Mattei, le 27 juillet 1943.

Jusqu'alors elle avait été de santé robuste.

Dans ses antécédents personnels, on relève d'intéressant : une intoxication par le CO survenue il y a un an et demi. Evanouissement d'un quart d'heure. Une grossesse normale d'une fillette qui meurt de diphtérie à trois ans. Cinq sœurs : deux morts-nées, chez l'une, deux interventions pour kyste hydatique. Une autre présente une hémorragie du post partum. Intervention. Exitus. Un enfant hydrocéphalique décédé à un an.

Celle-ci aurait eu des hémorragies abondantes répétées ;

Une autre sœur subit une hystérectomie totale.

Son père est mort de vieillesse, sa mère à la suite d'un accident de voiture (à cheval).

Examen : La malade est pâle, sont teint est jaune citron, les muqueuses sont décolorées, ses conjonctives d'un blanc jaunâtre.

Tâches purpuriques sur les téguments.

Pas de souffles cardiaques. Tension artérielle $\frac{12,5 - 7}{3}$

Foie : légèrement douloureux, débordant les fausses côtes de deux travers de doigts. Rate percutable. L'abdomen est sensible.

Les réflexes tendineux sont vifs. Le réflexe cutané plantaire est en flexion. Clonus du pied ébauché.

Le malade se plaint d'hypoesthésie, de fourmillements dans les jambes.

La sensibilité profonde est normale.

La sensibilité superficielle au toucher, à la douleur et à la chaleur est diminuée au niveau des mollets.

Les urines sont macrostopiquement normales, pas de sucre ; albumines, traces.

Différents examens complémentaires ont été pratiqués dont voici les résultats :

Radiographie digestive (estomac, duodénum) :

Estomac vide. Baryte dans le cæcum ascendant.

Estomac allongé, hypertonique. Le dessin des courbures est parfaitement normal. Parois souples. Bon péristaltisme. Pas de trouble de l'évacuation. Bulbe normal.

Voici les examens pratiqués successivement :

Le 28 juillet 1943 :

Hématies : 903.000. Leucocytes . 3.100. Polynucléaires : neutrophiles, 55 ; éisinophiles, 2 ; basophiles, 1. Lymphocytes 38 : petit lympho., 28 ; grands lymph., 10. Monocytes, 4. Anisocytose, extrêmement marquée.

Eléments pathologiques

Polychromatophilie légère.

Poïkilocytose très accentuée. Hématies en raquettes.

Mégalocytes ou hématies jeunes assez fréquentes.

Alternance de microcytose avec la mégalocytose.

Absence de normoblastes, de mégaloblastes, et de toutes formes jeunes.

Hémoglobine : 30 %. Recherche par centrifugation.

Volume globulaire moyen de chaque hématie, 144 mus/cube.

Volume globulaire total ou proportion des hématies au sang total, 13 %.

Valeur globulaire, 1,5.

Résistance osmotique des hématies, légèrement augmentée : début : à 4,6 0/00 (normalement 4,8 0/00). Fin : à 3 0/00 (valeur normale 3,4 0/00).

Groupe sanguin III (étendue subnormale 8 tubes au lieu de 7).

Diamètre moyen des hématies, 8,76 mus.

Conclusion

Anémie avec anisocytose, mégalocytose hyperchrome avec accroissement concomitant du diamètre globulaire et du volume globulaire moyen.

Neutropénie et lymphocytose relative. Diminution des monocytes.

Aucune fragilité globulaire.

Il est alors pratiqué dans le Laboratoire du Professeur Mattei, le 30 juillet, un myélogramme :

Par ponction sternale et numération des éléments, les résultats suivants ont été obtenus :

Polynucléaires neutrophiles	6,6 %
» éosinophiles	0,5 %
» basophiles	0 %
Métamyélocytes	5,1 %
Myélocytes neutrophiles	6,6 %
» à granulations variées	0,16 %
» éosinophiles	0,16 %
Promyélocytes et myéloblastes	1,8 %
Petits lymphocytes	0,6 %
» »	1 %
Monocytes	0,5 %
Plasmocytes	0 %
Hémohistioblastes ou cellules souches initiales	0,16 %
Hémocytoblastes ou cellule souche myéloïde	2,3 %
Normoblastes poly et orthochromatophiles	6,6 %
Normoblastes basophiles	17,3 %
Promégaloblastes et négaloblastes	47,3 %
Proérythroblastes ou cellules souches normales	0,5 %
Mégacaryocytes	0,16 %

Rapports divers

Granulocytes/cellules rouges	0,3
Granulocytes/cellules hyalines	9,9
Myélocytes/polynucléaires	1,14
Normoblastes/mégaloblastes	0,5

Observations diverses

Hématies altérées, inégales, ovales, poïkilocytose et anisochromie. Quelques mitoses mégaloblastiques avec chromosomes en feu d'artifice.

Conclusions

Prolifération mégaloblastique intense intéressant les formes mûres comme les formes jeunes et présentant tous les types de transition jusqu'à la cellule souche hémocytoblastique. Véritable aspect basophile de « Moelle bleue ». Egalité de nombre entre les mégaloblastes jeunes et différenciés. Prolifération qui explique les rapoprts cités.

De plus, discrète réaction granulocytaire, myélocytaire et hémocytoblastique aux dépens des cellules lympho-monocytaires.

Enfin, on note une réaction normoblastique à type jeune, au stade basophile, sans valeur pronostique ; réaction dépassée de loin par la réaction mégaloblastique comme en témoigne l'inversion du rapport normoblastes/mégaloblastes (0,5 au lieu de 6).

En résumé, réaction mégaloblastique intense, normoblastique basophile et granulocytaire discrètes : syndrome rappelant en tous points le Syndrome de Biermer quelle que soit son étiologie.

C'est alors que le traitement par le ficarmone est institué. Les résultats obtenus ressortent des analyses successives pratiquées dont voici les résultats :

11 Août 1943

Hématies		1.135.000
Leucocytes		3.900
Polynucléaires :	Neutrophiles	41
	Eosinophiles	2
	Basophiles	0
Lymphocytes 54 :	Petits lymphocytes	45
	Grands lymphocytes	9
Monocytes		2
Anisocytose		encore marquée

Poïkilocytose assez marquée.

Pas de polychromatophilie.

Pas de normo ni mégaloblaste.

23 Septembre 1943

Hématies	1.400.000
Leucocytes	3.200

	Neutrophiles	61
Polynucléaires :	Eosinophiles	3
	Basophiles	0
Monocytes		2
	Grands lymphocytes	
Lymphocytes 32 :	ou moyens mono	6
	Petits lymphocytes	26

Réticulocytes ou hématies réticulo-filamenteuses ... 0,25 %
Anisocytose ..... Existante, mais moindre que précédemment.
Mégaloblastes ..... 2 %

Pas de normoblastes, ni de formes jeunes myéloïdes.
Poïkilocytose encore nette, mais en voie de diminution.
Pas de polychromatophilie

Hématies de taille normale. Pas de mégalocytes, ni d'hématies avec corps de Cabot ou de Jolly.

Hémoglobine	55 %
Valeur globulaire	1,7

27 Septembre 1943

Hématies		1.470.000
	Neutrophiles	70
Polynucléaires :	Eosinophiles	6
	Basophiles	1
	Petits lymphocytes	13
Lymphocytes 19 :	Grands lymphocytes ou moyens mono.	6
Monocytes		4

Anisocytose légère.
Pas de normo ou myéloblastes.
Pas de polychromatophilie.

L'amélioration se confirme jusqu'au mois de décembre au cours duquel voici les résultats :

Examen du mois de décembre 1943 :

Hématies		4.375.000
Leucocytes		3.250
	Neutrophiles	50 %
Polynucléaires :	Eosinophiles	1 %
	Basophiles	0
Monocytes		11 %
	Grands lymphocites	
Lymphocytes :	ou moyens mono	5 %
	Petits lymphocytes	38 %
Anisocytose		Nulle

Hématies normales.

Ici, les résultats obtenus avec le ficarmone n'ont pas été moins patents que la première fois. Nous faisons remarquer que d'autres produits n'avaient pas influencé la marche de l'anémie, ce que fit rapidement l'extrait dont nous nous sommes servis.

OBSERVATION III. — M^me F..., ménagère, nous est adressée pour anémie, s'accompagnant de vomissements et troubles digestifs; entre dans le service de clinique médicale de M. le Professeur Mattei.

Le début des troubles remontant à 5 ou 6 ans, a commencé par des aigreurs survenant 2 à 3 heures après les repas et suivies de vomissements alimentaires et bilieux. La malade insiste sur des troubles digestifs avec vomissements et frissons remontant à 4 ans et survenus après l'ingestion d'une glace, à la suite desquels elle a dû garder le lit, et depuis quoi elle se sent toujours fatiguée.

Les signes fonctionnels s'accompagnent d'un syndrome douloureux épigastrique, avec irradiation dans le dos. Elle a présenté de la diarrhée intermittente; l'asthénie est marquée, l'appétit est bon bien qu'elle présente de l'anorexie élective marquée pour la viande. Les urines sont troubles; il y a deux mois elles ont été rougeâtres.

Des œdèmes avec essoufflement ont complété ce tableau ainsi que des vertiges et des palpitations.

Les téguments sont décolorés ainsi que les muqueuses.

Dans les antécédents, rien à signaler.

Le foie très douloureux n'est pas augmenté de volume.

L'abdomen est souple, mais sensible à la palpitation.

Les réflexes rotuliens sont vifs. Les achiliens normaux.

Le réflexe cutané plantaire est en extension du côté gauche.

T. A. $\frac{8-4}{1/2}$. Présence d'un souffle systolique de la base. Les bruits cardiaques sont assourdis.

Un tubage gastrique est pratiqué, après histamine ne ramène pas de suc.

Les examens de laboratoire suivants ont été pratiqués :

Urine : pas de sucre. Présence d'albumine. Azotémie : 0,45.

Le 23 octobre 1941. — Examen du sang : Globules rouges, 1.740.000; globules blancs, 7.200.

En résumé, la malade accuse des troubles remontant à quatre ans à allure de syndrome douloureux épigastrique, suivie d'anémie notable qui a nécessité son admission dans le service de Clinique Médicale du Professeur Mattei.

Les 28 octobre 1941, 20 novembre 1941 et 21 janvier 1942, des examens radiologiques ont permis de mettre en évidence une image pseudo-lacunaire de niche encastrée témoignant d'un néo-ulcéreux probable de la portion horizontale de la petite courbure, sans image de rigidité, pas très caractéristique.

Le 23 octobre 1943, un nouvel examen est pratiqué qui montre un bulbe suspect, mais par contre il n'a pas été permis de mettre en évidence une image pseudo-lacunaire en rapport avec l'anémie grave.

L'évolution de la maladie exclut cependant actuellement l'hypothèse d'un néoplasme gastrique.

Il s'agit de troubles digestifs marqués chez un Biermerien comme le montrent les examens successifs pratiqués dans le service.

Notons enfin que la malade a accusé par la suite des troubles subjectifs de la sensibilité aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs à type de fourmillements et dysesthésie sans trouble moteur. Un signe babinski en extension à gauche. Pas de clonus du pied ni de la rotule.

Suivons d'une manière rétrospective l'évolution de son anémie à l'aide des examens hématologiques, après l'institution du traitement par le ficarmone.

Le 2 août 1943 : Globules rouges, 1. 020. 000 ; globules blancs, 2. 200.
Poly : neutro, 61 ; éosino, 4 ; baso ; lympho, 28 ; monocytes, 7.
Anysocytose. Poïkilocytose nette.
Une cellule d'allure mégaloblastique.
Le 7 octobre : Globules rouges, 1. 100. 000 ; globules blancs, 3. 400.

Poly : neutro, 69 ; éosino, 2 ; baso, 0. Monocytes, 3 ; lymphocytes, 3 ; valeur globulaire, 2,5 ; hémoglobine, 63 %.

Le 8 juillet : Globules rouges, 1. 590. 000 ; globules blancs, 4. 100.

Poly : neutro, 52 % ; éosino, 2 ; baso, 0. Lymphocytes, 40 ; monocytes, 6.

Au cours des nombreux autres examens, l'amélioration s'est précisée à la suite de l'opothérapie hépatique.

Un nouvel examen pratiqué le 7 décembre montre : Globules rouges, 3. 075. 030 ; globules rouges, 7. 000.

Poly : neutro, 60 % ; baso, 0 ; éosino, 6. Lymphocytes, 26 % ; monocytes basophiles, 1 ; pas d'anisocytose.

Par la suite, l'amélioration clinique, hématologique s'est confirmée, et la malade sort du service avec une formule sanguine normale en tous points.

En résumé, chez nos malades :

L'opothérapie hépatique intensive entraîne rapidement une amélioration clinique remarquable et des modifications médullaires et hématologiques dont il est intéressant de suivre l'évolution.

Pour parler d'abord de ce qui tombe sous les sens à première observation, au lit même du malade, nous soulignerons l'amélioration clinique. Une expression qui revient à la bouche d'anémiques graves bien traités, « c'est celle de se sentir revivre ». C'est là une manière concise de marquer les bienfaits de la thérapeutique. Très vite, en effet, la fièvre tombe, la dyspnée diminue, l'œdème fond. Les forces reviennent, l'appétit renaît, les troubles du caractère disparaissent, les muqueuses se recolorent, l'euphorie réapparaît. Il faut de 15 jours à un mois pour observer cette frappante transformation. Le traitement se continuant, le malade ne tarde pas à parler de guérison et il deviendra dès lors difficile de faire comprendre à certains la nécessité impérieuse de poursuivre, pendant très longtemps parfois, un traitement alors qu'ils s'estiment en excellente santé.

Les souffles cardiaques peuvent persister et ne disparaître que plus tardivement.

Plus lentement aussi s'améliorent les troubles intestinaux. Les vomissements et les nausées diminuent bien plus tôt que ne se modifie la muqueuse buccale ou gastrique. L'achylie de l'anémie de Biermer persiste.

Bien que certains cliniciens nient le retour à la normale des muqueuses gastriques et linguales, Chevallier signale cependant avoir observé des guérisons complètes au prix d'un traitement intensif et prolongé.

Le syndrome neuro-anémique :

L'opinion classique selon laquelle il ne serait pas modifié par l'hépatothérapie est loin d'être partagée par tous : Aubertin, Fiessinger, Schaller et Newmann rapportent des observations suivant lesquelles l'amélioration fonctionnelle s'est accompagnée d'une réapparition des réflexes rotuliens ou d'une disparition du signe de Babinski. Selon ces auteurs, les troubles sensitifs sont les premiers et le plus nettement améliorés par l'opothérapie hépatique.

Par contre, si l'on veut voir disparaître les troubles de la marche, de la sensibilité profonde et la paraplégie spasmodique, ce sera au prix d'un traitement prolongé pendant de longs mois, même après que le chiffre globulaire soit redevenu normal. Et ce traitement doit être maintenu non pas comme une thérapeutique d'entretien, mais d'une façon intense, à la manière d'un traitement d'attaque par les extraits injectables *concentrés*.

Mais il n'est pas rare de noter, malgré une bonne conduite thérapeutique, que le syndrome neuro-anémique ne subit pas d'amélioration notable, voire même continue à évoluer. Ce tableau contrastant avec celui de la double amélioration clinique, hématologique, certains auteurs ont donc nié l'efficacité de la médication sur le syndrome pseudo-tabétique. D'autres encore ont parlé d'hépato-résistance de ce syndrome.

Selon l'opinion de Starr, il faut maintenir le taux des hématies à cinq millions pour empêcher l'apparition ou l'aggravation des complications nerveuses. Pour Weissenbach, ce taux serait indépendant des complications dont il est question, mais elles seraient toutes deux sous la dépendance d'une cause commune.

A ce sujet, la gravité de l'anémie semble moins importante que son ancienneté. Seuls les cas remontant à moins d'un an ont pu être améliorés. Les formes sensitives et pseudo-tabétiques sont les plus accessibles ; alors que les troubles spasmodiques résistent presque toujours, hormis les cas où il s'agit d'insuffisance thérapeutique, le cadre de l'hépato-résistance des complications nerveuses doit être donc restreint. Les divergences des résultats

obtenus ne sont qu'apparentes et en rapport avec le fait que les lésions nerveuses dégénératives ou scléreuses, une fois installées, organisées, ne sont plus reversibles, pas plus qu'un tabès ancien n'est modifié par le traitement anti-syphilitique, ce point de vue faisant ressortir la nécessité d'un traitement précoce et dès le début *intensif*.

Modifications sanguines. — Très rapidement en général elles peuvent être apparentes, parfois il faudra quinze jours ; en moyenne, dix.

Le premier élément de l'amélioration hématologique sera la crise *réticulocytaire* bientôt suivie de la disparition des mégaloblastes.

Cette « pluie de réticulocytes » est caractérisée par l'augmentation du nombre des hématies granulo-filamenteuses dans le sang circulant.

Chez les anémiques pernicieux, le taux de ces éléments est voisin de 3 %. Dès le 4^{me} jour (en général entre le 6^{me} et le 10^{me} jour), ce nombre augmente pour atteindre l'acmé de 10 à 40 %, suivant le degré de l'anémie traitée, à forte anémie correspondant une crise réticulocytaire intense.

Puis les mégaloblastes diminuent et disparaissent. Ces hématies nucléées, dont la taille est volumineuse, renfermant un chromatine peu dense, disposée en fin pointillé, sont remplacées par des normoblastes.

C'est plus tardivement, enfin, vers le déclin de la crise réticulocytaire que va augmenter le nombre des hématies, ce nombre passant en 4 à 5 mois à 4.500.000. Ces chiffres sont des moyennes et peuvent être de beaucoup dépassés. On a signalé l'augmentation hebdomadaire de un million !

En même temps, l'anisocytose et la poïkilocytose s'effacent.

L'accroissement du taux de l'hémoglobine a lieu moins vite que celui du nombre des globules rouges et on constate fréquemment une phase d'hypochromie.

Parallèlement, le nombre des leucocytes, le pourcentage des granulocytes, le taux des thrombocytes reviennent à la normale.

Au bout de quelques semaines, il se produit une éosinophilie de

6 % (Aubertin) sur la signification de laquelle il ne faut pas se tromper.

Enfin, la bilirubinémie tend à reprendre son chiffre normal qu'elle atteint vers la 3me semaine.

Amélioration médullaire :

A ce sujet, E. Segerdhal, Schelling, Zadeck rapportent de bonnes observations ainsi que Mallarmé et Revol dans leur thèse.

Les réactions médullaires précèdent les modifications hématologiques, puisque celles-ci conditionnent celles-là. Cette transformation est très rapide et d'autant plus que l'extrait employé est plus concentré. Segerdhal, qui les a suivies d'une façon très précise, note que 24 heures suffisent pour un revirement quand l'hépatothérapie est intensive.

Dans les cas les plus typiques, il suffit de quelques jours pour qu'elle soit complète. Si, au contraire, le traitement est mal conduit, par des injections peu importantes ou par des extraits per os, cette transformation est plus lente ; elle peut être incomplète ou à peine ébauchée si les doses sont nettement insuffisantes.

Quelles sont ces modifications ? Dans la maladie de Biermer que l'on a le mieux observée, ce sont :

1° Ralentissement de l'hématopoïèse médullaire, paradoxale en apparence ;

2° Diminution avec réduction de taille, puis disparition des mégaloblastes ;

3° Poussée normoblastique ;

4° Poussée éosinophilique.

La disparition du mégaloblaste est liée à la présence du principe actif du foie. La poussée normoblastique ne vient qu'en second lieu, sa reprise étant consécutive à la réduction des mégaloblastes et conditionnée par celle-ci.

« Inversement, la persistance ou la renaissance des mégaloblastes permise par la cessation trop prolongée du traitement, entrave la reprise de l'érythropoïèse normale ». Si le traitement est interrompu trop tôt, le mégaloblaste réapparaît dans sa forme jeune, promégaloblastique. De même qu'il persistera si, pour des raisons variables, on traite insuffisamment. Si, par contre, à la

suite d'une thérapeutique bien faite, la mégaloblastose disparaît, on n'agit plus, en augmentant les doses, sur l'érythropoïèse normale, telle qu'elle se déroule. »

On voit donc combien la ponction sternale est un test précieux pour le contrôle rigoureux des effets de la cure de foie, « de même que dans le diabète acidosique grave les effets de l'insuline sont suivis scrupuleusement par les stigmates sanguins et urinaires ».

CONDITIONS DU SUCCES DE LA CURE DE FOIE

Qualité et quantité, tels sont les éléments qui conditionnent le succès de la cure de foie dans le traitement des anémies biermeriennes. L'une doit être excellente, l'autre considérable.

La *qualité* des produits dépend, bien entendu, des foies dont ils sont tirés. Chevallier signale que les foies d'animaux âgés ou d'animaux gras lui ont semblé peu actifs. Les précurseurs de la méthode avaient déjà constaté la supériorité du foie de veau ; c'est, à notre avis, aux extraits provenant du foie de veau que l'on doit s'en tenir. C'est de tels produits que l'on doit attendre les meilleurs résultats.

La quantité, avons-nous dit, doit être énorme. Les extraits qui ne répondent pas à une très forte concentration ne peuvent suffire dans le traitement d'attaque de l'anémie pernicieuse.

Le commerce met à notre disposition des produits de diverses marques et de divers pays. Il existe de notables différences d'activité selon les marques employées, les meilleurs produits étant les plus concentrés et les plus purifiés.

Nous avons employé un extrait préparé par les laboratoires de l'Endopancrine qui nous a donné des résultats supérieurs à ceux que nous obtenions avec ceux jusqu'alors employés. Un produit allemand (Campolon), présumé être le plus concentré, nous a paru nettement inférieur.

Toujours bien tolérées, les injections ne sont pas douloureuses. Elles ne provoquent aucun phénomène de choc. L'effet obtenu est énergique, le résultat rapide.

Les extraits doivent équivaloir au moins à 500 à 600 grammes d'organe frais par jour, dose minimum pour un traitement d'attaque. Ils doivent représenter « l'extrait réel » de cette quantité.

La quantité, avons-nous dit, est un élément primordial.

« J'ai actuellement assez d'expérience de l'hépatothérapie pour affirmer ceci : que le foie doit être donné à doses énormes et que

son extrait lui aussi doit être donné à doses énormes et au moins équivalentes. » (Chevallier).

L'utilisation d'extraits injectables permettant d'introduire une plus grande quantité de principe actif dans l'organisme représente, avons-nous dit, un réel progrès. Il ne faut, en aucun cas, craindre de donner des doses trop fortes. Les doses d'attaques doivent être considérables et les résultats seront plus rapides, plus complets.

L'hépato-résistance de la maladie de Biermer n'existe pas (Chevallier), on comprend donc l'utilité d'un traitement d'attaque énergique et lorsqu'un malade résiste au foie c'est qu'il ne s'agit pas d'un Biermer, ou que le foie a été donné à doses trop faibles.

Avec l'extrait que nous avons employé, il ne nous a pas été donné d'observer d'hépato-résistance.

CONCLUSIONS

L'hépatothérapie trouve son application majeure dans les anémies hyperchromes mégaloblastiques où elle donne d'excellents résultats. D'autres formes d'anémies pernicieuses, citées plus haut, se trouveront très améliorées par l'emploi de la méthode de Wipple. Dans l'anémie de Biermer, où le mégaloblaste, élément dystrophique particulier de l'hématie nucléée qui a perdu son potentiel de normalisation, représente le fond du myélogramme, le principe actif antipernicieux tend à normaliser cet élément en lui rendant son aspect normal et une fonction normale ; ce faisant, il corrige l'anémie. C'est là un exemple de reversibilité cellulaire, morphologique et physiologique ; sous l'action d'une substance organique contenue dans l'extrait de foie. Cette substance ne perd pas son efficacité par les procédés d'extraction.

Nous n'insisterons jamais assez sur le fait que, dans l'anémie pernicieuse, l'hépatothérapie doit être maniée à fortes doses avec des préparations actives :

Les transfusions sont souvent mal supportées et sans grands effets ;

Le traitement d'entretien par ingestions de foie et par injections d'extraits hépatiques doit être poursuivi longtemps.

En cas d'hypochromie associée, le traitement par le fer rend d'utiles services. L'achylie peut nécessiter parfois l'adjonction d'acide chlorhydrique, de pepsine.

Les améliorations inattendues ont pu être constatées dans les troubles nerveux même anciens. On n'a pas encore assez de recul pour juger si l'association des vitamines B aux extraits de foie est véritablement efficace.

Notons que certains troubles nerveux pouvant relever d'œdèmes des centres, la thérapeutique déshydratante est parfois utile.

Les anémies pernicieuses symptomatiques (bothriocéphale, sténose intestinale, grossesse, etc.) relèvent des mêmes thérapeutiques que la maladie de Biermer.

Dans les anémies de la sprue, de la pellagre, dans certaines anémies gravidiques, la carence en Vit. du Groupe B2 est certaine.

Enfin, le traitement des anémies arégénératives et aplastiques ne comporte aucune nouveauté. Se rappeler toutefois les relations avec d'autres troubles endocriniens (le myoxœdème notamment) et employer l'opothérapie appropriée.

Il résulte de ces faits que l'expression de « principe antipernicieux », parfaite du point de vue thérapeutique, n'est nullement exacte du point de vue physiologique. Le principe de Castle n'est pas une substance qui combatte l'anémie, ou qui s'attaque, à la façon d'un anticorps, à une substance anémigène. C'est une substance nécessaire à l'équilibre cytoformateur normal de la moelle osseuse : elle est limitatrice des territoires hémopoïétiques, inhibitrice de l'érythropoïèse, et surtout normalisatrice de la lignée érythrocytique. Vient-elle à manquer, la moelle devient exubérante ; la moelle jaune des diaphyses se fait centre de surproduction ; la fabrication des cellules rouges dépasse de beaucoup celle des cellules blanches et des thromvocytes ; surtout, cette fabrication se poursuit suivant une lignée régressive, celle de la mégalocytose.

On a dit du principe de Castle qu'il était un principe de maturation des hématies.

L'intérêt de la méthode de Wipple est de nous permettre de pénétrer le mécanisme encore obscur des anémies pernicieuses. Elle est aussi la base d'une thérapeutique merveilleuse, quasi spécifique. Le foie dans l'anémie pernicieuse est l'équivalent de l'insuline dans le diabète. Mais, comme celle-ci, c'est un médicament purement palliatif qui doit être administré pendant toute l'existence.

Lu et approuvé :
Le Président de Thèse,
Charles MATTEI.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
Lucien CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 11 Mars 1944
Le Recteur : GAU.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMI. — L'équilibre cytologique de la moelle osseuse. A propos de l'anémie de Biermer. In. *Le Sang*, 1943-1944, N° 6.

AUBERTIN. — Traitement des anémies graves par le foie. Baillère, Edit., 1939.

AUBERTIN. — Hépatothérapie de l'anémie pernicieuse. Rapport au Congrès des Journées médicales de Paris de 1937. In. *Les régulations hormonales*, Baillère, 1937.

AUBERTIN et POUMAILLOUX. — Soc. Méd. des Hôp., 18 mai et 1er juin 1928.

AUBERTIN H. et Mme. — Traitement de l'anémie pernicieuse par un extrait gastrique injectable (T.). *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 14 nov. 1938.

AULAJEU. — Les principes anti-anémiques du foie sur les régulations hormonales. Baillère, 1937.

BINECHVAR. — *Thèse de Paris*, 1937. Du traitement de l'anémie de Biermer.

BURSTEIN. — Traitement des anémies par un principe isolé à partir des hématies et spécifiquement actif sur l'hématopoïèse. In. *Gaz. Méd. de France*, 15 décembre 1937.

CHEVALLIER. — L'ingestion d'extraits hépatiques dans la maladie de Biermer. In *Le Sang*, 1938.

DAMADE et LÉGER. — Etat actuel du traitement des anémies pernicieuses. In *Journ. Méd. de Bordeaux*, Sept. 1938.

FIESSINGER (N.). — Traitement des anémies par la méthode de Wipple. *Prat. Méd. illustrée*, Doin, 1930.

HARTFALL. — Expériences avec un extrait concentré de foie total. In. *Lancet*, 7 août 1937.

JEQUIER et APSEY. — Principe antipernicieux. Expérience avec l'urine. *British. Med. Journ.*, 5 novembre 1938.

KOLLER. — L'efficacité clinique des extraits de foie fortement concentrés. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 21 déc. 1938.

LOMBARD (Marcel). — Essai thérapeutique d'un extrait hépato-gastrique injectable dans le traitement des différentes anémies. Le François, édit.

KOSKOWSKI. — Sur les principes anti-anémiques gastriques et hépatiques. In. *Les régulations hormonales*, Baillère, 1937.

MURPHY (W.-P.) et HOWARD (O.). — Traitement par extraits concentrés de foie dans l'anémie pernicieuse. In. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, janv. 1939.

RESARIO. — Existe-t-il dans la bile un principe anti-anémique ? In. *Minerva Méd.*, avril 1938.

RAMBERT (P.-A.). — Thèse Paris, 1937.

CONERY et GOLWATER. — Les doses massives d'extrait de foie dans le traitement des anémies pernicieuses. In. *Amer. Journ. of Med. Sciences*, 1931.

TZANCK et DREYFUS. — Hématologie du praticien. Les anémies et leur traitement. Baillère, édit., 1939.

AITOFF et LOEWY. — Traitement des anémies graves par la méthode de Wipple. *Presse Méd.*, N° 37, avril 1927.

LEDOUX. — Le régime de Wipple dans le traitement des anémies. In. *Les Nouvelles Thérapeutiques.*

LEVENT (R.). — Le traitement des anémies par le foie. In. *Les Nouvelles Thérapeutiques.*

MOUZON. — *Presse Médicale*, 21-28 déc. 1927.

LOUREAU, DE SACY, ARTHUS. — *Presse Méd.*, 28 juillet 1937.

BENHAMON. — *Presse Médicale*, 10 juillet 1936 ; *Presse Médicale*, 6 juin 1934.

WEIL (Emile). — *Le Sang*, 1929, N° 4.

MALLARMÉ. — *Thèse de Paris*, 1937.

REVOL. — *Thèse de Lyon*, 1938.

WEISSENBACH. — Les syndromes anémiques.

Table des Matières

Introduction 11

Considérations générales 13

Historique 15

Des anémies pernicieuses — Etude clinique 19

Indications de l'hépatothérapie 25

Des autres médications 27

Résultats obtenus 28

Conditions du succès de la cure de foie 41

Conclusions 43

Bibliographie 45

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !